

N° 94 – 2015

(9 février 2015)

Sommaire

France

- ◆ **TWB** : la biotech toulousaine au service de la bioproduction industrielle
- ◆ **Tolerys** industrialise son procédé de culture avec TWB

Rachats

- ◆ **Pfizer** rachète **Hospira**

Levées de fonds

- ◆ Mission accomplie pour **Ascendis Pharma**, **Bone Therapeutics**, **Poxel** et **Sage Orthopaedics**
- ◆ **BNP Paribas** franchit la barre des 5 % au capital de **Galapagos**

Accords

- ◆ **UCB** choisit **Theradiag**

Nominations

- ◆ Nouveau directeur de la recherche chez **Cerenis Therapeutics**



France

◆ TWB : la biotech toulousaine au service de la bioproduction industrielle

La plate-forme Toulouse White Biotechnology (TWB) s'élargit vers la santé et s'ouvre à l'international. Outre les trente membres déjà engagés depuis 2012, TWB vient d'accueillir dix partenaires supplémentaires au rang desquels figurent les biotech Affichem et Tolerys ainsi que le groupe américain Agilent Technologies, spécialiste de l'instrumentation pour les sciences de la vie (1). Au total, les quarante partenaires du consortium se répartissent entre établissements publics d'enseignement et de recherche (INRA, CNRS, INSA, ICT), collectivités territoriales (3), pôles de compétitivité (2), sociétés de valorisation (3) investisseurs (5), PME (11) et grands groupes (11). Retenue en 2011 dans le cadre du programme des investissements d'avenir (PIA) et de son appel d'offres « Démonstrateurs pré-industriels », la plate-forme TWB est destinée à accélérer le transfert des résultats de la recherche vers des applications industrielles dans tous les secteurs de la chimie, des bioplastiques aux biocarburants en passant par l'industrie pharmaceutique.

« Nous avons saisi cette opportunité de lancer des projets très ambitieux sur dix ans, avec des investissements conséquents, souligne Pierre Monsan, directeur et fondateur de TWB. L'idée était de mettre en place un projet autour des biotechnologies industrielles et de lui donner une forme aussi simple et efficace que possible d'interface public-privé ». TWB s'est donc centré sur la bioéconomie basée sur l'utilisation du carbone renouvelable, en respectant les filières alimentaires existantes, dans un contexte, à la fois, de pénurie annoncée d'hydrocarbures, de préservation de l'environnement, de lutte contre les émissions de gaz à effet de serre et de développement de procédés éco-compatibles. Dès sa conception, la plate-forme a délibérément opté pour l'intégration de la dimension sociétale dans sa procédure de sélection des projets. « Il est complètement inutile de développer des produits ou des procédés si, ensuite, il faut se heurter à des problèmes d'acceptation du citoyen et du public, insiste Pierre Monsan. Tous les projets de TWB sont donc examinés non seulement sous leurs aspects scientifiques et technologiques mais aussi avec l'angle du philosophe et du sociologue sur les aspects de l'éthique en particulier et du développement durable. »

Des projets pré-compétitifs ambitieux

TWB, qui a reçu une dotation de 20 millions d'euros sur dix ans par le PIA, couvre des activités de R&D allant de l'ingénierie biologique (ingénierie enzymatique, ingénierie métabolique, biologie de synthèse) à la mise au point de procédés à l'échelle du pilote pré-industriel, avec le support du laboratoire d'ingénierie des systèmes biologiques et des procédés (LISBP) de l'INSA de Toulouse, du CRITT Bioindustries Midi-Pyrénées et de sept plateaux techniques (analytique, bioinformatique, biotransformation et culture, éthique, évaluation environnementale, ingénierie de souche haut débit, opérations unitaires). Les projets réalisés concernent ainsi les stades pré-compétitif, intermédiaire et compétitif. Dans la pratique, les partenaires industriels payent un droit d'accès aux services et aux prestations de la plate-forme de 5 000 à 75 000 euros par an, en fonction de la taille de l'entreprise et doivent s'impliquer pour trois ans au minimum. *« Ces cotisations sont réinvesties dans des projets pré-compétitifs, très risqués et destinés à générer de la propriété intellectuelle, précise Pierre Monsan. Notre objectif est de financer de la science à son meilleur niveau en assumant le risque de l'idée nouvelle et la plate-forme va donc soutenir un chercheur pendant un an sur un projet. Si, au bout d'un an, les résultats sont au rendez-vous, nous poursuivons le financement. Si ce n'est pas le cas, nous l'arrêtons ».*

Autre marque du pragmatisme de la démarche de TWB, la propriété intellectuelle issue des projets pré-compétitifs est répartie à part égale entre chacune des trois tutelles de TWB (INRA, CNRS et INSA). « *En contrepartie de leurs cotisations, les partenaires industriels ont la possibilité d'orienter ces recherches très amont vers des points de blocage et ils ont un accès privilégié pendant six mois à la propriété intellectuelle générée par ces projets* », ajoute le directeur de TWB. Un des premiers projets pré-compétitifs financés par TWB, le projet *CarboYeast*, vise ainsi à construire une levure capable d'utiliser le CO₂ comme source de carbone afin de lutter contre l'effet de serre. Ce projet très ambitieux a été confié à Denis Pompon, chercheur CNRS, qui, avec Sanofi, a pu construire une levure capable de fabriquer de l'hydrocortisone. « *Le procédé est en cours d'industrialisation par Sanofi. Cette avancée est particulièrement intéressante*, explique Pierre Monsan. *La production d'hydrocortisone requiert une vingtaine d'étapes de synthèse chimique qui nécessitent plusieurs mois. Celle-ci va maintenant pouvoir être réalisée à partir de la culture d'une levure dans un fermenteur selon un procédé très compétitif* ».

Un premier brevet a déjà été déposé et deux autres sont en préparation, les travaux menés ayant montré que les modifications introduites dans la levure engendraient une croissance plus rapide de la souche. « *Ce résultat était inattendu. Il illustre exactement notre démarche au sein de TWB, où nous sommes à la recherche de fractures, de résultats qui seront d'autant plus faciles à protéger par des brevets qu'ils seront imprévus et valorisables*, relève Pierre Monsan. *Nous étudions maintenant la possibilité de créer une start-up à partir de ces travaux* ». Actuellement, dix projets pré-compétitifs sont en phase opérationnelle et deux sont maintenant clos pour un montant total de 4,4 millions d'euros.

37 contrats et 9 brevets générés

Autre type de projets proposés par TWB, les projets compétitifs, au nombre de 22 aujourd'hui, reposent sur des thématiques de recherche finalisées avec un industriel, partenaire ou non membre du consortium. Ici, la propriété intellectuelle générée appartient à l'industriel dans son intégralité. « *TWB ne demande pas de redevance*, note Pierre Monsan. *Si les objectifs sont atteints, l'industriel partenaire paye une prime de succès représentant une à trois fois le coût total de la recherche*. » Au total, la plate-forme a signé un total de 37 contrats depuis 2012 pour un montant total de 12,8 millions d'euros et les travaux réalisés ont permis de générer neuf brevets. Des développements que TWB devrait rapidement continuer à amplifier avec son transfert en juin prochain sur un site de Ramonville-Saint Agne récemment libéré par les laboratoires Pierre Fabre. L'opération va lui permettre de multiplier par deux ses surfaces disponibles, passant ainsi de 800 à 1600 m². Des investissements sont également prévus pour renforcer les capacités de fermentation et de purification. « *Aujourd'hui, les outils dont nous disposons permettent d'envisager, de manière très simple à partir de microorganismes, la production de molécules complexes telles que l'hydrocortisone ou l'artémisinine obtenues auparavant par synthèse ou par extraction à partir du végétal*, » rappelle Pierre Monsan.

- (1) Les dix nouveaux membres de TWB sont les suisses Givaudan, leader mondial des parfums et des arômes, et Tolerys, l'américain Agilent Technologies, spécialiste de l'instrumentation pour les sciences de la vie, les investisseurs Bpifrance, Auriga Partners et IRDInov et les PME Affichem, AgroNutrition, Eurodia et Ynsect. Les trente membres engagés dans TWB depuis 2012 sont l'INRA, l'INSA, le CNRS, l'ICT, les collectivités territoriales Toulouse Métropole, la région Midi-Pyrénées et le Sicoval, les pôles de compétitivité IAR et Agri Sud-Ouest Innovation, les sociétés de valorisation France Brevets, INRA Transfert et Toulouse Tech Transfer, les investisseurs Demeter et Sofinnova, les PME Carbios, CIMV, Deinove, Global Bioenergies, GTP Technologies, Libragen et Metabolic Explorer et les grands groupes Adisseo, Avril (ex Sofiprotéol), L'Oréal, Michelin, Proteus (PCAS), Roquette Frères, Solvay, Tereos et Total.

◆ Tolerys industrialise son procédé de culture avec TWB

Parmi les nouveaux partenaires ayant rejoint le consortium de TWB en 2014, le suisse Tolerys conduit le développement d'une nouvelle classe de produits d'immunothérapie pour le traitement des maladies inflammatoires chroniques. La société a vu le jour en 2012 et travaille aujourd'hui avec TWB pour le développement d'un procédé de production industrielle de son produit *lead*, l'EFD-BCG (*extended freeze-dried BCG*).

Issu des travaux du professeur Gilles Marchal et de Micheline Lagranderie de l'Institut Pasteur, l'EFD-BCG est une souche de BCG inactivée par un procédé de lyophilisation intensive dont la particularité est de ne pas dégrader les composants biologiques, contrairement aux autres procédés de stérilisation connus à ce jour. Si cette souche est dépourvue d'activité vaccinale, elle présente en revanche un effet anti-inflammatoire puissant mis en évidence sur des modèles murins d'asthme, de maladies inflammatoires chroniques intestinales et d'athérosclérose. La mise au point de son procédé de production qui a été développé sur un système à usage unique devrait être achevée d'ici la fin avril 2015 puis transférée à une CMO.

Les prochaines étapes de développement de l'EFD-BCG visent en particulier à approfondir son mécanisme d'action, qui passe par l'induction de lymphocytes T régulateurs nécessaires au maintien de la tolérance immunitaire et donc au maintien de l'homéostasie. L'objectif de Tolerys est maintenant d'amener ce produit en phase 1 d'ici la fin 2016 dans une des deux principales indications visées par la société, à savoir l'asthme ou les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (maladie de Crohn et rectocolite hémorragique).

Rachats

◆ Pfizer rachète Hospira

Moins d'un an après avoir échoué à racheter AstraZeneca, le géant américain Pfizer se prépare maintenant à mettre la main sur son compatriote Hospira pour 17 milliards de \$. Avec cette opération approuvée à l'unanimité par les conseils d'administration des deux groupes, Pfizer s'engage dans une transaction beaucoup plus ciblée qui va lui permettre de se renforcer dans les domaines des biosimilaires et des génériques stériles injectables. Concernant ce dernier marché qui devrait croître de 10 % par an et atteindre 70 milliards de \$ en 2020 contre 38 en 2013, Pfizer avait déjà renforcé son portefeuille l'été dernier avec l'acquisition d'InnoPharma pour 225 millions de \$. Cette transaction lui avait permis d'ajouter 10 produits injectables autorisés aux Etats-Unis, 19 autres en cours d'enregistrement et 30 produits en développement à son porte-feuille de 44 produits commercialisés. L'intégration d'Hospira devrait profondément modifier le périmètre de Pfizer, avec l'addition des quelques 200 produits injectables de spécialité commercialisés par Hospira. A lui seul, ce dernier détient 49 % du marché américain des génériques stériles injectables, le domaine global des produits de spécialité injectables ayant représenté 68 % des 4,42 milliards de ses revenus en 2014.



Avec l'acquisition d'Hospira, Pfizer devrait également se positionner parmi les acteurs majeurs des biosimilaires. Avec trois produits déjà sur le marché en Europe et en Australie, (Retacrit® depuis 2008 et Nivestim® depuis 2010 en Europe et depuis 2011 en Australie, Inflectra® depuis 2013 en Europe), Hospira apporte à Pfizer à la fois un porte-feuille de produits commercialisés et en développement et une expérience réglementaire et commerciale qui devrait s'avérer précieuse aux Etats-Unis où aucun biosimilaire n'est encore autorisé. Une lacune qui devrait d'ailleurs être rapidement comblée après l'avis favorable attribué en janvier par un des comités consultatifs de la FDA à Zarxio® (Zarzio® en Europe - version biosimilaire de l'érythropoïétine Neupogen® d'Amgen) de Sandoz et le récent dépôt par Hospira de la demande d'autorisation de sa propre version biosimilaire de Neupogen®, Retacrit® (époétine zeta).

Alors qu'Hospira et Sandoz commercialisent tous les deux trois biosimilaires dans le monde, le rachat de l'américain par Pfizer pourrait remettre en cause la place de leader qu'occupe depuis bientôt dix ans la filiale de Novartis. Les deux groupes devraient non seulement faire jeu égal au niveau du nombre de biosimilaires sur le marché mais aussi au niveau de leurs porte-feuilles de produits en phase avancée. Si la Suisse dispose de six produits en phase 3 ou en cours d'enregistrement (adalimumab, pegfilgrastim, rituximab, etanercept, epoetine alpha), Pfizer peut miser sur le trastuzumab (biosimilaire d'Herceptin®) d'Hospira actuellement en phase III dans le cancer du sein, qui vient s'ajouter aux cinq biosimilaires d'anticorps monoclonaux de sa propre plate-forme. L'enregistrement de deux d'entre eux, un bevacizumab, version biosimilaire d'Avastin®, et un adalimumab, version biosimilaire d'Humira®, est attendu dans les quatre ans à venir, tandis que trois autres anticorps monoclonaux biosimilaires (trastuzumab, infliximab et trastuzumab) doivent entrer en phase 3 dans ce même délai. La compétition promet d'ailleurs d'être rude sur le marché américain où un autre acteur de poids, doté d'une expertise et de capacités de production significatives dans le domaine des anticorps monoclonaux, Amgen, continue à étoffer son porte-feuille de produits en développement. Celui-ci compte aujourd'hui neuf produits (adalimumab, trastuzumab et bevacizumab en phase 3, infliximab et rituximab prêts à entrer en clinique, cetuximab et deux autres anticorps non relevés en cours de développement). Au total, Amgen mise sur cinq lancements de biosimilaires d'anticorps monoclonaux sur la période 2017-2019.

Levées de fonds

◆ Mission accomplie pour Ascendis Pharma, Bone Therapeutics, Poxel et Sage Orthopaedics

Le succès a été au rendez-vous pour les quatre sociétés européennes qui se sont introduites en Bourse la semaine dernière (*BioPharmAnalyses* n°93). Pour Ascendis Pharma, les 6,9 millions d'ADS ont été placés à un prix unitaire de 18 \$ sur le Nasdaq, soit un montant total disponible de 111,5 millions de \$ pour la société danoise.

Bone Therapeutics, biotech belge spécialiste du développement de produits de thérapie cellulaire pour les pathologies osseuses, a réuni quant à elle 32,2 millions d'euros sur Euronext Bruxelles et sur Euronext Paris dans une opération sursouscrite 2,5 fois. Le prix unitaire définitif a été fixé à 16 euros, soit une capitalisation boursière de 104,8 millions d'euros. L'opération a permis d'accueillir plus de 50 nouveaux investisseurs institutionnels européens parmi lesquels des français (32%), des anglais (11%), des scandinaves (5%), de même que des investisseurs du Benelux (à 49%,

dont 44% par des investisseurs belges). On notera également une participation active de particuliers qui représentent 11,3% du nombre total d'actions offertes.

Le français Poxel, avec une action dont le prix unitaire a été fixé à 6,66 euros par action, affiche ainsi une capitalisation de 116 millions d'euros et a pu lever 25 millions d'euros pour soutenir le programme de développement de son produit phare, l'iméglimine, candidate au traitement du diabète de type 2. Sa compatriote Sage Therapeutics, avec une offre fixée à 2,55 euros par action, a réalisé une augmentation de capital de 9,56 millions d'euros, dont 6,4 millions d'euros souscrits par les actionnaires historiques de la société. Après ces nouvelles entrées en Bourse, Euronext compte dorénavant 64 sociétés biotech et medtech cotées.

◆ BNP Paribas franchit la barre des 5 % au capital de Galapagos

Galapagos vient d'annoncer que BNP Paribas possédait dorénavant 1 538 622 actions, soit 5,08 % du capital du groupe biotech belge. Le franchissement de ce seuil de 5 % fait maintenant du groupe bancaire français le quatrième actionnaire de Galapagos derrière les groupes d'investisseurs Capital World (8 %) et Van Herk (8 %), et le groupe pharmaceutique américain Johnson&Johnson (7,8 %).

Accords

◆ UCB choisit Theradiag

Le groupe biopharmaceutique belge UCB et le français Theradiag, spécialiste du diagnostic *in vitro* et du théranostic, viennent de signer un accord de services. Dans ce cadre, Theradiag fournira des prestations pour différents projets de développement du groupe belge spécialiste des maladies auto-immunes et des maladies du SNC.

Un premier projet a déjà été réalisé pour un des produits phares d'UCB, l'anti TNF alpha Cimzia® (certolizumab pegol) autorisé en Europe pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de la spondylarthrite axiale et du rhumatisme psoriasique. L'étude financée par UCB visait à comparer le test Lisa Tracker® de Theradiag utilisé pour l'optimisation de la prise en charge des patients atteints de maladies auto-immunes, traités par des anti-TNF α aux méthodes utilisées jusqu'à présent par le groupe belge pour mesurer le taux de médicament circulant et détecter la présence d'anticorps anti-TNF dans les échantillons de plasma humain. Alors que les résultats de ces travaux ont confirmé la pertinence du test pour le suivi des patients traités par Cimzia®, celui-ci pourra maintenant être utilisé dans les études cliniques du groupe belge.

On notera par ailleurs que Theradiag, qui a ouvert de nouveaux centres utilisateurs en France et à l'international, a élargi sa gamme Lisa Tracker® en 2014 avec le marquage CE d'un kit pour le suivi d'Avastin® (bevacizumab), portant ainsi à huit le nombre de ses tests. De nouveaux kits en oncologie et en maladies inflammatoires doivent également être mis sur le marché en 2015.



Nominations

◆ Un nouveau directeur de la recherche chez Cerenis Therapeutics

Le français Cerenis Therapeutics renforce ses équipes avec la nomination d'un nouveau directeur de la recherche clinique et de nouveaux membres au sein de son conseil d'administration et de son comité de pilotage pour sa prochaine étude clinique de phase 2.

Spécialisée dans l'application des propriétés des HDL (*High Density Lipoproteins*- bon cholestérol) pour le traitement des maladies cardiovasculaires, cette société de la région toulousaine développe en particulier le CER-001, complexe qui associe la principale protéine constituant les HDL, l'apolipoprotéine A-I humaine naturelle, à des phospholipides naturels chargés. Le composé, qui mime la structure et les fonctions des HDL naturelles afin de promouvoir et de stimuler l'élimination de l'excès de cholestérol, est destiné au traitement de patients après un syndrome coronarien aigu. Il est également candidat au traitement de deux pathologies associées à des défauts génétiques rares de la synthèse ou de la maturation des HDL qui entraînent une accumulation de cholestérol, en particulier dans la paroi vasculaire (déficit en apolipoprotéine A-I et analphalipoprotéïnémie), indications pour lesquelles il a obtenu le statut de médicament orphelin en août dernier en Europe. Son développement sera dorénavant placé sous la responsabilité du docteur Renée Benghozi, qui devient directrice de la recherche clinique de Cerenis après avoir occupé chez Roche le poste de directeur médical international dans le domaine des maladies cardiovasculaires et métaboliques.

Par ailleurs, la prochaine étude clinique de phase 2 menée avec CER-001 sera prise en charge par le docteur Stephen Nicholls, professeur de cardiologie à l'université d'Adelaïde. Ses travaux de recherche portent en particulier sur le HDL à travers le développement et l'utilisation de l'imagerie médicale et des essais cliniques à grande échelle centrés sur les thérapies contre l'athérosclérose. Le docteur Nicholls sera l'investigateur principal et le président du comité de pilotage de cette étude réalisée chez des patients après un syndrome coronarien aigu. Enfin, le conseil d'administration de Cerenis Therapeutics intègre trois nouveaux membres, Christian Chavy, directeur général de Stallergènes, Michael H. Davidson, ancien président de la *National Lipid Association* et professeur de médecine de l'Université de Chicago et Marc Rivière, *general partner* de la société de capital-risque TVM Capital Life Science depuis 2013.

© *BioPharmAnalyses*. La newsletter *BioPharmAnalyses* est réalisée par Anne-Lise Berthier. Toute copie, diffusion, distribution, reproduction partielle ou totale de cette lettre d'information sont interdites sans accord préalable de la direction de la publication. Pour ne plus recevoir cette newsletter, vous pouvez adresser un mail à alb@biopharmanalyses.fr/ ou à anneliseberthier@yahoo.fr avec la mention Unsubscribe dans l'objet du message.





Bulletin d'abonnement

◆ Je m'abonne à la newsletter hebdomadaire de *BioPharmAnalyses*
au tarif de 500 € HT (600 € TTC) /abonnement/an (44 numéros par an)

◆ Je m'abonne à la newsletter hebdomadaire ET à l'intégralité du site *BioPharmAnalyses*
au tarif de 1 000 € HT (1200 € TTC)/abonnement/an

Vos références et coordonnées (à remplir en lettres capitales)

Nom : Prénom :

Société : Fonction :

Adresse :

.....

Tél : Email :

(NB : en cas d'abonnements multiples pour la même société, joindre la liste des emails des différents destinataires)

Règlement :

Ci-joint mon chèque à l'ordre de SARL BioPharmAnalyses accompagné du bulletin d'abonnement.

<http://biopharmanalyses.fr>.

Bon pour accord
(signature et cachet)

Fait le :/...../.....

A retourner accompagné de votre règlement à :

Sarl BioPharmAnalyses

11, rue de Paris

92100 Boulogne-Billancourt

Email : anneliseberthier@yahoo.fr

Tél : 06 86 68 32 20

Les informations personnelles vous concernant sont destinées à la Sarl BioPharmAnalyses, éditeur de BioPharmAnalyses. Elles sont nécessaires au traitement de votre demande et à la gestion de votre abonnement. Conformément à la loi Informatique et Libertés vous disposez d'un droit d'accès et de rectification relativement aux informations vous concernant que vous pouvez exercer à tout moment en écrivant à l'adresse suivante : Sarl **BioPharmAnalyses**, 11, rue de Paris, 92100 Boulogne-Billancourt.

